

Litio - N05AN01

Psicolettico, antipsicotico. Usato sin dal 1947 nel trattamento delle sindromi maniaco-depressive.

Segnalazioni di casi

- Numerose segnalazioni di difetti congeniti, in particolare di anomalia di Ebstein o altre cardiopatie in esposti al litio nel primo trimestre di gravidanza (Lewis e Suris 1970, Vacaflor 1970, Aoki e Ruedy 1971, Nora et al 1974, Weinstein 1977, Rane et al 1978, Park et al 1980, Arnon et al 1981, Allan et al 1982, Long e Willis 1984, Robert e Francannet 1990, Steffelaar e van Wesemael 1991, Filkins 1994, Eikmeier 1996, Tekin e Ellison 2000, Lemoine et al 2001).

Studi di coorte senza controlli

- Lithium Baby Register. Si tratta di un registro di "bambini esposti al litio" iniziato nel 1968 in Danimarca e che poi ha raccolto casi da tutto il mondo. In teoria avrebbe dovuto raccogliere tutti i casi esposti, in pratica ha registrato più bambini con difetti congeniti, con un bias per i difetti cardiaci e per l'anomalia di Ebstein che ha suscitato il maggior interesse dopo la segnalazione di Nora (1974). L'ultimo resoconto di questo registro di Frankenburg e Lipinski (1983) riferisce, fino al marzo 1983, 275 nati esposti, 25 con difetti congeniti, 18 dei quali a carico del sistema cardiovascolare tra cui 6 anomalie di Ebstein. Ovviamente qualsiasi stima del rischio da questi dati è del tutto fuorviante.

Studi di coorte retrospettivi con controlli interni

- Jacobson et al (1992), 4 TIS USA e Canada: 148 donne seguite prospettivamente per esposizione al litio nel 1° trimestre (dose media 927 mg/die); 1 IVG per Ebstein. Incidenza di difetti congeniti 2.8%, simile a quella del gruppo di controllo (3/123, 2.4%) tra cui una sola cardiopatia (VSD). I neonati esposti presentavano un peso neonatale superiore a quello dei controlli (3.475 gr vs 3.383 gr) nonostante simile età gestazionale e una maggior prevalenza di esposizione al fumo materno.
- Kallen e Tandberg (1983), Swedish MBR: dopo avere identificato tutti i nati in Svezia da madri con disturbi maniaco-depressivi (350) nel periodo 1973-1979, hanno valutato l'esposizione a farmaci (registrati prospettivamente alle visite prenatali), 59 erano stati esposti a litio (41 in monoterapia), 7 avevano difetti congeniti (11.9%) (4 cardiopatie: 6.7%, nessun Ebstein); 228 non erano esposti a litio (nessun farmaco o altri farmaci) 9 avevano difetti congeniti (3.9%) (2 cardiopatie: 0.9%). Le donne che usavano litio erano più spesso fumatrici.

Studi di coorte retrospettivi con controlli esterni

- Rosa (1993), Michigan MSS: 62 esposti nel 1° trimestre, 2 nati con difetti maggiori, 3 attesi: RR = 0.7 (IC 95%: 0.1-2.4).

Studi caso controllo

- 3 studi caso-controllo (Kallen 1988; Zalstein et al 1990; Edmonds e Oakley 1990) e 2 su casi (Shepard e Van Allen 1988; Sipek 1989) soltanto sull'anomalia di Ebstein, uno (Kallen 1988) su atresia della tricuspide, uno su tutte le malformazioni (Czeizel et al 1990) ed uno studio caso-controllo non pubblicato su cardiopatie (MADRE Database 2004).

Autore		Casi esposti / totale	Controlli esposti / totale	OR (IC 95%)
Kallen 1988	Ebstein	0/25	0/69	non calcolabile
	Atresia tricuspide	0/44	0/69	non calcolabile
Shepard e Van Allen (in Warkany 1988)	Ebstein	0/16		non calcolabile
Sipek 1989	Ebstein	0/89		non calcolabile
Zalstein et al 1990	Ebstein	0/59	1/168	non calcolabile
Edmonds e Oakley 1990	Ebstein	0/34	0/34	non calcolabile
Czeizel et al 1990	Tutte malformazioni	6/10.698	5/21.546	2.4 (IC 95% 0.7-9.1)
MADRE Database, 2004 (*)	Cardiopatie	2/3.041	9/12.154	0.9 (IC 95% 0.1-4.3)

(*) Dati non pubblicati; i controlli, le due cardiopatie esposte erano TGV e ipoplasia del cuore sinistro; la stima dell'esposizione tra i controlli è ragionevole, tale da far ritenere assente una sottoregistrazione dell'esposizione.

Effetti fetoneonatali: gli effetti neonatali legati alla tossicità del litio regrediscono in 1-2 settimane:

- *ipotonia/letargia* (Wilbanks et al 1970, Silverman et al 1971, Woody et al 1971, Tunnessen e Hertz 1972, Shou et al 1973, Strothers et al 1973, Piton et al 1973, Karlsson et al 1975, Mizrahi et al 1979, Filtenborg 1982, Morrell et al 1983, Krause et al 1990, Flaherty e Krenzelok 1997),
- *cianosi* (Woody et al 1971, Tunnessen e Hertz 1972, Piton et al 1973, Rane et al 1978, Mizrahi et al 1979, Park et al 1980, Arnon et al 1981, Filtenborg 1982, Morrell et al 1983, Chapman 1989, Krause et al 1990),
- *cardiomegalia* (Piton et al 1973, Schou 1976, Wilson et al 1983, Morrell et al 1983, Krause et al 1990, Pinelli et al 2002),
- *alterazioni del ritmo* (Tunnessen e Hertz 1972, Strothers et al 1973, Stevens et al 1974, Rane et al 1978, Park et al 1980, Arnon et al 1981, Filtenborg 1982, Wilson et al 1983, Morrell et al 1983, Krause et al 1990),
- *alterazioni tiroidee* (Shou et al 1973, Karlsson et al 1975, Nars e Girard 1977, Mizrahi et al 1979, Filtenborg 1982, Robert e Francannet 1990, Frassetto et al 2002),
- *diabete insipido* (Mizrahi et al 1979, Morrell et al 1983, Ang et al 1990, Krause et al 1990, Pinelli et al 2002),
- *ipoglicemia* (Rane et al 1978, Mizrahi et al 1979, Morrell et al 1983, Krause et al 1990, Pinelli et al 2002),
- *sanguinamento gastrointestinale* (Stevens et al 1974),
- *epatomegalia* (Morrell et al 1983, Krause et al 1990),
- *polidramnios* (Krause et al 1990, Ang et al 1990).

Scheda tecnica: " Il litio può causare danni fetali alle donne in gravidanza e passa nel latte materno. Pertanto *il prodotto* è controindicato in caso di gravidanza, accertata o presunta".

Conclusioni: Il litio può causare difetti cardiaci, in particolare l'anomalia di Ebstein. La stima del rischio proposta inizialmente da Nora et al (1974) per l'anomalia di Ebstein del 2% (RR = 400, data un'incidenza di anomalia di Ebstein di 1 su 20.000) o del 5% (dati 6 casi su 118 osservati nel Lithium Baby Register), spesso citata nella letteratura degli anni '70-'90 è molto probabilmente sovrastimata, dato che nessun caso è risultato esposto tra le 208 anomalie di Ebstein di studi caso-controllo o su casi, da cui si può stimare che il rischio massimo è inferiore all'1%. Per la cardiopatie in generale i due studi di coorte stimano un rischio assoluto intorno al 3%, (5 volte più elevato di quello della popolazione generale). L'ecografia prenatale di terzo livello potrà individuare precocemente questo possibile rischio. In conclusione la bassa teratogenicità del litio va controbilanciata con la possibile efficacia, anche durante la gravidanza.

Bibliografia

- Allan LD, Desai G, Tynan MJ. Prenatal echocardiographic screening for Ebstein's Anomaly for mothers on lithium therapy. *Lancet* 1982; ii:875-876.
- Ang MS, Thorp JA, Parisi VM. Maternal lithium therapy and polyhydramnios. *Obstet Gynecol* 1990; 76: 517-519.
- Aoki FY, Ruedy J. Severe lithium intoxication: management without dialysis and report of a possible teratogenic effect of lithium. *Can Med Assoc J* 1971; 105: 847-848.
- Arnon RG, Marin-Garcia J, Peeden JN. Tricuspid valve regurgitation and Lithium Carbonate toxicity in a newborn infant. *AM J Dis Child* 1981; 135: 941-943.
- Chapman WS. Lithium use during pregnancy. *J Fla Med Assoc* 1989; 76: 454-456.
- Czeizel AE. A case control analysis of the teratogenic effects of cotrimoxazole. *Reprod Toxicol* 1990; 4: 305-313.
- Edmonds LD, Oakley GP. Ebstein anomaly and maternal lithium exposure during pregnancy. Third International Conference of Teratogen Information Services, Park City, Utah, 26-28/02/1990
- Eikmeier G. Fetal malformations under lithium treatment. *Eur Psychiatry* 1996; 11: 376-377.

- Filkins K, Linn K, Kerr M, et al. Prospective ascertainment of lithium exposure during pregnancy. *Teratology* 1994;49:370.
- Filtenborg JA. Persistent pulmonary hypertension after lithium intoxication in the newborn. *Eur J Pediatr* 1982;138:321-323.
- Flaherty B, Krenzelok EP. Neonatal lithium toxicity as a result of maternal toxicity. *Vet Hum Toxicol* 1997;39:92-93.
- Frankenburg FR, Lipinski JF. Congenital malformations. *N Engl J Med* 1983;309:311-312.
- Frassetto F, Tourneur Martel F, Barjhoux CE et al. Goiter in a newborn exposed to lithium in utero. *Ann Pharmacother* 2002;36:1745-1748.
- Jacobson SJ, Jones KL, Johnson K, et al. Prospective multicentrestudy of pregnancy outcome after lithium exposure during first trimester. *Lancet* 1992;i:339:530-533.
- Kallen B, Tandberg A. Lithium and pregnancy. *Acta Psych Scand* 1983;68:134-139.
- Kallen B. Comments on teratogen update:Lithium. *Teratology* 1988; 38:597.
- Karlsson K, Lindstedt G, Lundberg PA, Selstam U. Transplacental lithium poisoning: reversible inhibition of fetal thyroid. *Lancet* 1975;ii:1295.
- Krause S, Ebbesen F, Lange AP. Polyhydramnios with maternal lithium treatment. *Obstet Gynecol* 1990;75:504-506.
- Lemoine T, Lacroix I, Lapeyre-Mestre M, et al. Follow-up of 'medications and pregnancy' at the Midi-Pyrenees Pharmacovigilance Center'. *Therapie* 2001; 56:287-293.
- Lewis WH, Suris OR. Treatment with Lithium Carbonate. Results in 5 cases. *Tex Med* 1970;66:58-63.
- Long WA, Willis PW 4th. Maternal lithium and neonatal Ebstein's anomaly: evaluation with cross-sectional echocardiography. *AM J Perinatol* 1984;1:182-184.
- Mizrahi EM, Hobbs JF, Goldsmith DI. Nephrogenic diabetes insipidus in transplacental lithium intoxication. *J Pediatr* 1979;94:493-495.
- Morrell P, Sutherland GR, Baumah PK, et al. Lithium toxicity in a neonate. *Arch Dis Child* 1983;58:539-541.
- Nars PW, Girard J. Lithium carbonate intake during pregnancy leading to large goiter in a premature infant. *Arch Pediatr Adolesc Med* 1977;131:924-925.
- Nora JJ, Nora AH, Toews WH. Lithium, Ebstein's anomaly, and other congenital heart defects. *Lancet* 1974;2:594-595.
- Park JM, Sridaromont S, Ledbretter EO. Ebstein's anomaly of the tricuspid valve associated with prenatal exposure to lithium carbonate. *Am J Dis Child* 1980;134:703-704.
- Pinelli JM, Symington A, Cunningham K, Paes BA. Case report and review of perinatal implications of maternal lithium use. *Am J Obstet Gynecol* 2002;187:245-249.
- Piton M, Barthe ML, Laloum D, et al. Acute lithium intoxication. Report of two cases: mother and her newborn. *Therapie* 1973;28:1123-1144.
- Rane A, Tomson G, Bjarke B. Effects of maternal Lithium therapy in a newborn infant. *J Pediatr* 1978;93:296-297.
- Robert E, Francannet C. Comments on "Teratogen update on Lithium" by J.Warkany. *Teratology* 1990;42:205.
- Rosa FW. Michigan Medicaid Surveillance Study 1993; in Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ. *Drugs in Pregnancy and Lactation*. Ed Williams & Wilkins 2002.
- Shepard TH. *Catalog of Teratogenic Agents*. 8th ed. Baltimore, MD: The Johns Hopkins University Press 2001.
- Shou M, Goldfield MD, Weinstein MR, Villeneuve A. Lithium and pregnancy. Report from the Register of Lithium babies. *Br Med J* 1973;2:135-136.
- Shou M. What appened later to the lithium babies? Follow-up study of children born without malformations. *Axcta Psychiatr Scand* 1976;54:193-197.
- Silverman JA, Winters RW, Strande C. Lithium carbonate therapy during pregnancy: apparent lack of effect upon the fetus. *Am J Obstet Gynecol* 1971;109:934-936.
- Sipek A. Lithium and Ebstein's anomaly. *Cor Vasa* 1989;31:149-156.
- Steffelaar JW, vanWesemael JW. Ebstein's anomaly of the tricuspid valve following prenatal exposure to lithium. *Ned Tijdschr Geneesk* 1991;135:996-998.

- Stevens D, Burman D, Midwinter A. Transplacental lithium poisoning. *Lancet* 1974;ii:595.
- Strothers JK, Wilson DW, Royston N. Lithiumm toxicology in the newborn. *Br Med J* 1973;3:233-234.
- Tekin M, Ellison. Oromandibular-limb hypogenesis spectrum and maternal lithium use. *J Clin Dymorphol* 2000;9:139-141.
- Tunnessen WW jr, Hertz CG. Toxic effects of lithium in newborn infants: a commentary. *J Pediatr* 1972;81:804-807.
- Vacaflor L, Lehmann HE, Ban TA. Side effects and teratogenicity of Lithium Carbonate treatment. *J Clin Pharmacol* 1970;10:387-389.
- Weinstein MR. Recent advances in clinical psycopharmacology. I. Lithium carbonate. *Hosp Form* 1977;12:759-762.
- Wilbanks GD, Bressler B, Peete CH, et al. Toxic effects of lithium carbonate in mother and newborn infant. *JAMA* 1970;213:865-867.
- Wilson N, Forfar JC, Godman MJ. Atrial flutter in the newborn resulting from maternal lithium ingestion. *Arch Dis Child* 1983;58:538-539.
- Woody JN, London WL, Wilbanks GD jr. Lithium toxicity in a newborn. *Pediatrics* 1971;47:94-96.
- Zalzstein E, Koren G, Einarson T, Freedom RM. A case control study on the association between first trimester exposure to Lithium and Ebstein's anomaly. Third International Conference of Teratogen Information Services, Park City, Utah, 26-28/02/1990.

Rivisto aprile 2005
Frassetto et al 2002